

**PSYCHOEXPERIMENTELLE BEURTEILUNG
DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES MENSCHEN
NACH EINEM NEUEN ANTIHISTAMINIKUM
(DIHYDRO-METHYL-PIPERIDYLIDEN-ANTROL)**

Hansjörg Bingemann

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0095

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung (Prof. Dr. A. DOENICKE) der
Chirurgischen Poliklinik (Prof. Dr. F. HOLLE) und der EEG - Abteilung
(Prof. Dr. J. KUGLER) der Psychiatrischen Klinik (Prof. Dr. H. HIPPIUS)
der Universität München

PSYCHOEXPERIMENTELLE BEURTEILUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT
DES MENSCHEN NACH EINEM NEUEN ANTIHISTAMINIKUM
(DIHYDRO-METHYL-PIPERIDYLIDEN-ANTROL)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
HANSJÖRG BINGEMANN
aus Schruns/Vorarlberg

München 1975



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	18. 2. 1975

Inhaltsverzeichnis

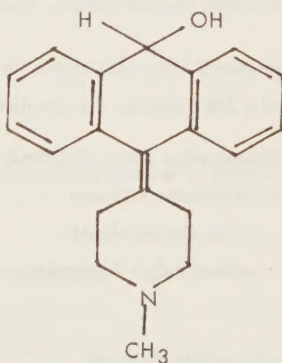
	Seite
I. Problemstellung	1
II. Kenntnis über WA 335	1
III. Methode	3
IV. Psychoexperimentelle Tests	5
Test 1 - Labyrinth-Test nach Chapuis	5
Test 2 - 1000-Rückwärts-Zahlentest	7
Test 3 - Mierke-Reaktionstest	8
Test 4 - Konzentrations-Leistungstest nach Düker und Lienert	9
Der Lernfaktor	11
V. Material	11
VI. Beobachtungen	13
1. Subjektives Befinden der Probanden	13
2. Neurologische Elementarbefunde	16
3. Blutdruck und Pulsfrequenz	19
4. Psychoexperimentelle Testergebnisse	22
VII. Zusammenfassung	27
 Literatur	 28
Anhang	29

I. PROBLEMSTELLUNG

Aufgabe dieser Arbeit war es, mittels psychodiagnostischer Testmethoden und dem Ermitteln neurologischer Elementarbefunde festzustellen, ob und in welchem Maße WA 335 die Leistungsfähigkeit beeinflusst. Insbesondere wurden die Konzentrationsfähigkeit sowie die Reaktionsfähigkeit beobachtet und mit entsprechenden Testmethoden gemessen. Auf diese Weise sollte ermittelt werden, ob der bei der klinischen Erprobung häufig angegebenen, subjektiven Müdigkeit auch ein objektivierbares Korrelat in Form einer Leistungsminderung gegenüberstand.

II. KENNTNIS ÜBER WA 335

1. Chemie



9,10-Dihydro-10-(1-methyl-4-piperidyliden)-9-anthrol

Summenformel: $C_{20}H_{21}NO$

Molekulargewicht: 291,4

2. Übersicht

Im Tierversuch hat sich WA 335 als stark wirkendes Antaminikum erwiesen. Besonders ausgeprägt ist seine Wirkung als Histamin und Serotin Antagonist. Ferner lassen tierexperimentelle Ergebnisse den Schluß zu, daß WA 335 beim Menschen eine antidepressive Wirkung besitzen könnte. Die Wirksamkeit gegenüber anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen wird im Experiment beim Kaninchen bzw. bei der Ratte als gut beurteilt.

"Neben sedierenden besitzt WA 335 zentralanticholinergische sowie adrenalinverstärkende Eigenschaften. In entsprechender Versuchsanordnung entfaltet die Substanz ein Wirkungsspektrum, das mit dem der typischen Antidepressiva vergleichbar ist."

Ferner konnte beim Hund eine (zentral) antiemetische Wirkung beobachtet werden.

"Bei erster klinischer Anwendung von WA 335 bei über 150 Patienten zeigte sich, daß die Verträglichkeit bei Dosierungen bis zu 3×1 mg/die gut war. Innerhalb dieses Bereichs traten bei dem unselektierten Patientengut im wesentlichen Sedation und Obstipation auf. Die Sedation verstärkte sich wesentlich bei einer Tagesdosis von 3×2 mg. Von gesunden Probanden wurde wegen starker Sedation eine Tagesdosis von 3×2 mg schlecht toleriert. Auch bei Verabreichung von 3×1 mg/die manifestierte sich die Wirkung des Präparats durch Sedation deutlich.

(Exposé WA 335; Thomae GmbH, Med-Forschung, Juni 1972)

Zusammenfassend lassen die bisher vorliegenden klinischen Studien den Schluß zu, daß WA 335 folgende therapeutisch nutzbare Qualitäten besitzt:

- 1) Antidepressive (bzw. allgemein antipsychotische) Wirkung
- 2) Antiallergische Wirkung
 - a) in der Dermatologie
 - b) asthmatischer Formenkreis

ferner:

- obstipierende Wirkung
- appetitsteigernde Wirkung
- aphrodisierende Wirkung

"In der subjektiven Beurteilung beim Menschen ragt die stets zu verzeichnende Angabe von Müdigkeit heraus. Die Ausprägung dieses Symptoms ist nicht dosisabhängig, außerdem reagierten die Probanden bei ein und derselben Dosis außerordentlich unterschiedlich."

III. METHODE

Die Versuche wurden in Form einer "Doppelblindstudie" ausgeführt, d.h. daß weder Versuchsleiter noch Probanden die Anordnung und Wirkung der verabreichten Medikamente kannten.

Durchgeführt wurden pro Proband drei Testsitzungen, wobei in der Reihenfolge randomisiert zweimal der Wirkstoff (einmal 0,5 mg, einmal 1,0 mg) und einmal ein Placebo gegeben wurde.

Parallel dazu wurden von HERFORT elektroenzephalographische Ableitungen durchgeführt. Sie dauerten jeweils eine Stunde. Dabei wurden auch die Herz- und Atemfrequenz registriert.

Die Tests wurden insgesamt pro Proband viermal durchgeführt, wobei in der 1. Testsitzung vor Applikation des Pharmakons, nach einer ausreichenden Übungsphase, die Ausgangswerte bestimmt wurden.

TESTANORDNUNG

Die zeitliche Ablaufsfolge bei den Testsitzungen bestand im Erheben folgender Befunde:

1. Feststellung neurologischer Elementarbefunde
 - a) Finger - Finger - Versuch
 - b) Finger - Nase - Versuch
 - c) Beobachtung des Fingertremors
 - d) Seiltänzer-Blindgang
2. Messung von Puls und Blutdruck
3. Einnahme des Medikamentes - Placebo und Wirkstoff waren gleich verpackt und somit äußerlich nicht zu unterscheiden.

4. 15 Minuten nach der Einnahme wurde damit begonnen, in einem verdunkelten, ruhigen Raum ein Schlaf-EEG abzunehmen. Das EEG wurde 60 Minuten registriert. Gleichzeitig wurden, wie erwähnt, Herz- und Atemfrequenz mitregistriert.
5. Nachdem der Proband einige Minuten im Raum umhergegangen war, um wieder wach zu werden, wurden erneut die neurologischen Elementarbefunde wie unter 1. beschrieben bestimmt.
6. Erneutes Messen von Puls und Blutdruck
7. Durchführung der psychodiagnostischen Tests:
 - a) Labyrinth-Test nach Chapuis
 - b) 1000-Rückwärts-Zahlentest nach Horatz
 - c) Mierke-Reaktionstest
 - d) Konzentrations-Leistungstest nach Düker und Lienert
8. Nochmaliges Ermitteln der neurologischen Elementarbefunde.

Eine Testsitzung dauerte im Regelfall etwa 2 1/2 Stunden. Der Proband wurde jeweils zu Beginn und am Ende der Testsitzung nach seinem subjektiven Befinden befragt.

Eine Ausnahme von der oben angegebenen Chronologie machte die jeweils erste Sitzung insofern, als zu Beginn dieser Sitzung jeweils nur die unter 7. angeführten Tests durchgeführt wurden, um Ausgangswerte zu erhalten, die bei der Auswertung als Bezugswerte gelten konnten. Die Tests wurden nach entsprechender Einübung durchgeführt, was die Dauer der ersten Testsitzung um etwa eine Stunde verlängerte.

Die Tests fanden stets in der Zeit zwischen 12 und 15 Uhr statt, und zwar von November 73 bis Mitte Januar 1974.

IV. PSYCHOEXPERIMENTELLE TESTS

Test 1 - Labyrinth-Test nach Chapuis

Hierbei hatte der Proband die Aufgabe, mit einem Bleistift den kürzesten Weg von innen nach außen einzuzeichnen. Wie aus nachstehender Abbildung zu erkennen ist, unterscheiden sich die drei "Irrgärten" sowohl in der Größe bzw. Länge des Weges als auch im Schwierigkeitsgrad. Dem Probanden wurde jeweils eine definierte Vorbereitungszeit für die Bewältigung jedes einzelnen Labyrinths gegeben.

Abweichungen vom richtigen Weg wurden je Weite der Abweichung mit Fehlerpunkten von 0,5 bis 2 gewertet. Eine Auswertungsschablone zur Bestimmung der Fehler gibt Chapuis in dem Buch "Der Labyrinth-Test" an.

Der zu ermittelnde Punktwert P ist abhängig vom Fehlerwert f und vom Zeitwert t (in Sekunden). Die Abhängigkeit läßt sich durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$P = 32,5 - f - 0,5 \times (\sqrt{2t - 29,75} - 1,5)$$

Ableitung siehe H. POST.

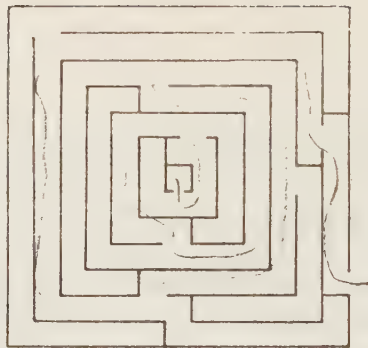
Der Punktwert wurde der Tabelle entnommen, die Chapuis angibt. Da die Probanden jedoch besser waren als bei Chapuis angenommen, mußte die Tabelle bis zu den entsprechenden Zeitwerten unter Berücksichtigung der von Chapuis angewandten Methode erweitert werden.

Gemessen werden bei diesem Test logisches Denken und daraus resultierendes kontrolliertes, rasches Handeln sowie Situationsüberblick, Kombinationsgabe und eine gewisse Merkfähigkeit.

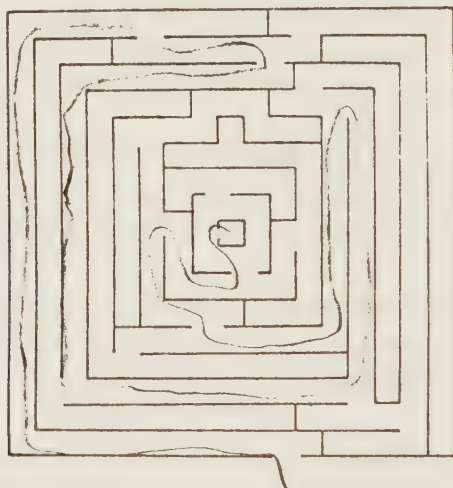
CHAPUIS
ABYRINTH-TEST (QUADRAT)
EST DU LABYRINTHE (CARRE)

50 Blatt
 feuilles

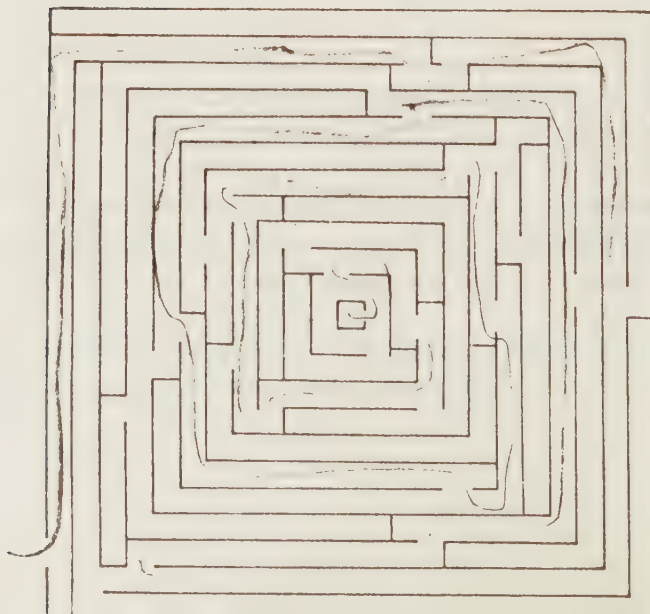
(Copyright 1942
 by Verlag Hans Huber, Bern)
 Printed in Switzerland



Name NIRSCHAL
 Nom
 Geburtsdatum 23. 6. 45
 Date de naissance
 Beruf Fachwart
 Profession
 Datum 13. 1. 49
 Date



	Zeit Temps	Fehler Fautes
I	9	0
II	15	0
III	31	1/2
Total	55	1/2
Centile		
Punkte Points	2 1/2	
TOTAL P		
CENTILE		



Test 2

1000-Rückwärts-Zahlentest

Die Probanden erhalten die Anweisung, in möglichst kurzer Zeit die Zahlenfolge von 1000 bis 975 niederzuschreiben. Darüberhinaus müssen noch folgende Anweisungen beachtet werden:

- a) es dürfen niemals mehr als fünf Zahlen in einer Zeile geschrieben werden,
- b) die durch 5 teilbaren Zahlen müssen stets am linken Rand der Zeile stehen.

Dieser von HORATZ zum Feststellen von "Straßen- und Geschäftstüchtigkeit" nach einer in der ambulanten Praxis vorgenommenen Pophal-Narkose entwickelte Test, stellt an den Probanden die geringsten Anforderungen.

Gemessen werden sollen mit dieser Methode:

Visuelles Vorstellungsvermögen

Situationsüberblick und rasches Einordnungsvermögen.

Auswertung

Die benötigte Zeit wird mit einer Stoppuhr gemessen. Jede Sekunde wird mit einem Punkt bewertet. Die auftretenden Fehler wurden folgendermaßen kategorisiert und mit einem Punktwert versehen:

- a) Schreibfehler 0,5 Punkte (auch Verbesserungen)
- b) Fehler in der Zahlenfolge 1,0 Punkte
- c) Bildfehler 2,0 Punkt

(z.B. sechs Zahlen in einer Zeile bzw. die durch 5 teilbare Zahl nicht am linken Rand erschienen)

Die Gesamtpunktezah! wurde dann durch Addition der Zeitpunkte und der Fehlerpunkte ermittelt.

Test 3

Mierke-Reaktionstest

Der Test wurde am Kieler Determinationsgerät durchgeführt. Aufgabe der Probanden war es, eine Reihe von aufleuchtenden Symbolen durch Druck auf eine entsprechende Taste zu beantworten. Die Reihenfolge, in welcher die sechs Symbole aufleuchten, ist für den Probanden nicht vorhersehbar. Insgesamt wurden jeweils 100 Leuchtzeichen in ca. 3 Minuten gegeben, so daß die Zeit zur Beantwortung eines Symbols auf durchschnittlich 1,8 Sekunden limitiert war. Erfolgt die Beantwortung innerhalb der Leuchtzeit eines Symbols, so wird der "Treffer" durch ein angeschlossenes Zählwerk registriert.

Geprüft werden hierbei in erster Linie die Auffassungsgabe und die Fähigkeit adäquat zu reagieren. Nachdem diese Handlungen unter Zeitdruck ablaufen, geht die Reaktionsgeschwindigkeit sekundär sicherlich ebenfalls in die Messung mit ein. Die hierbei erzielte "Trefferanzahl" kann als direktes Maß für die Leistung angesehen werden. Die Punktzahl wurde wie folgt ermittelt:

$$P = \text{Zahl der Impulse (100)} - \text{Fehlerzahl}$$

Test 4

Konzentrations-Leistungstest nach Düker und Lienert

Zweifellos stellte dieser Test an die Versuchspersonen die größten Anforderungen und erfreute sich auch entsprechend geringer Beliebtheit.

Die Probanden hatten hierbei 30 Minuten lang einfache, jedoch relativ komplexe Rechenaufgaben zu lösen. Die Aufgaben sahen so aus, daß jeweils die algebraische Summe dreier einstelliger Zahlen zu ermitteln war, im Kopf gemerkt werden mußte, sodann die Summe dreier weiterer einstelliger Zahlen ermittelt wurde, die kleinere von der größeren Summe subtrahiert werden mußte und in ein entsprechendes Kästchen des Testbogens eingetragen wurde. Innerhalb der 30 Minuten sollten so viele Aufgaben wie möglich gelöst werden.

Der Test wurde geschaffen als Methode zur Messung der "allgemeinen psychischen Leistungsfähigkeit". Die Validität des Tests stützt sich dabei auf das Konzept der Koordination. "Koordination ist das zu einer Gesamttätigkeit geordnete Zusammenwirken der Einzeltätigkeiten, die zur Erreichung eines bestimmten Zweckes erforderlich sind" (DÜKER). Die Koordinationsfähigkeit der Testperson ist ihrer Konzentrationsfähigkeit direkt proportional; daher ist "eine große Anzahl von in der Zeiteinheit gerechneten Aufgaben ebenso wie eine geringe Zahl von Fehlern Ausdruck einer hohen Konzentrationsfähigkeit.

Auswertung

Es wurde a) die Anzahl der gerechneten Aufgaben bestimmt (= Leistungsergebnis RWL) und b) die dabei gemachte Fehlerzahl (= Fehlerergebnis RWF) ermittelt. Die "Fehlerprozente" wurden dann folgendermaßen errechnet:

$$F \% = \frac{RWF \cdot 100}{RWL}$$

Der "Fehlerprozentwert" ist der Leistung umgekehrt proportional. Einen der Leistung direkt proportionalen Wert ermittelt man durch Subtraktion des "Fehlerprozentwertes" von 100.

3. Woche

KLT/Testbogen

A

Nur für Volksschüler

Form A Schw. St. C.

Name APPERMANN Vorname GERDgeb. 5. 1. 47L
F

RW	SW	PR
182		
RW	F%	FQ
6	329	

Klasse Berufswunsch

Testbogen bitte geschlossen halten! Erst nach Aufforderung weiterlesen!

Der vorliegende Testbogen enthält Rechenaufgaben. Wie diese Aufgaben zu lösen sind, zeigen die folgenden 2 Beispiele:

Beispiel A: $8 + 9 - 2$

Zuerst die obere Zeile ausrechnen und sich das Ergebnis merken (15). Dann dasselbe mit der unteren Zeile tun (4).

 $5 - 4 + 3$

Beide Zahlen im Kopf behalten!

Regel: Stets die kleinere Zahl von der größeren abziehen (15-4) und das Ergebnis in das Kästchen eintragen (11).Beispiel B: $3 + 6 - 8$

Wieder die obere Zeile ausrechnen und sich das Ergebnis merken (1). Dann dasselbe mit der unteren Zeile tun (17).

 $9 + 1 + 7$

Beide Zahlen im Kopf behalten!

Kleinere von der größeren abziehen (17-1) und das Ergebnis eintragen (16).

Man muß also jeweils die beiden Zwischenergebnisse im Kopf behalten und das kleinere vom größeren abziehen.

Die folgenden Probeaufgaben jetzt in Ruhe durchrechnen!

 $5 - 2 + 6$ $9 + 5 + 8$ $9 + 8 - 6$ $3 + 6 - 5$ $4 + 7 + 5$ $6 - 3 + 4$ $5 - 3 + 5$ $5 + 7 - 4$

Noch nicht umblättern! Zeichen dazu abwarten!

Copyright by Verlag für Psychologie - Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen, 1959
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

- 3 -

$1 + 8 + 6$	$7 - 4 + 3$	$4 + 3 - 5$	$7 - 3 + 7$	$6 - 4 + 2$
$3 + 4 - 3$	$8 + 7 - 6$	$8 + 7 - 6$	$8 + 3 - 7$	$5 + 9 + 3$
$5 - 2 + 6$	$2 + 9 - 4$	$7 + 8 - 4$	$7 + 5 - 6$	$8 + 3 - 4$
$1 + 7 + 5$	$6 - 2 + 5$	$6 - 2 + 5$	$8 - 3 + 4$	$6 - 2 + 5$
$8 + 3 - 6$	$7 - 3 + 7$	$9 + 4 - 6$	$8 - 5 + 4$	$6 + 5 - 4$
$7 + 8 + 4$	$8 + 3 - 2$	$8 - 3 + 4$	$7 + 6 - 2$	$8 + 5 - 4$
$9 + 3 - 7$	$4 + 3 - 2$	$6 - 3 + 9$	$7 - 3 + 8$	$8 + 9 - 4$
$6 - 2 + 5$	$5 + 6 - 4$	$9 + 2 - 7$	$9 + 2 - 6$	$6 - 2 + 3$
$9 - 5 + 2$	$7 + 4 - 2$	$8 - 2 + 9$	$8 + 6 - 9$	$4 + 7 + 5$
$7 + 6 - 4$	$8 - 5 + 9$	$4 + 9 - 5$	$5 + 8 + 6$	$8 + 6 - 5$
$7 - 2 + 6$	$2 + 5 - 3$	$6 + 8 - 9$	$5 - 2 + 8$	$8 + 5 - 9$
$9 + 4 - 5$	$8 + 7 - 6$	$7 - 4 + 6$	$7 + 4 - 3$	$7 + 6 + 2$
$5 + 6 - 7$	$5 - 2 + 9$	$4 + 9 - 6$	$9 + 5 - 6$	$7 - 3 + 9$
$8 + 3 - 4$	$6 + 8 - 5$	$3 + 8 + 7$	$4 + 7 + 5$	$5 + 8 - 6$
$8 + 3 - 7$	$5 - 2 + 6$	$6 - 2 + 8$	$9 + 2 - 7$	$8 + 7 - 4$
$7 + 6 - 5$	$7 + 6 + 3$	$9 + 2 - 8$	$4 + 7 - 3$	$6 + 5 - 2$
$9 - 2 + 6$	$7 - 2 + 9$	$5 + 9 - 6$	$5 - 2 + 8$	$5 - 2 + 6$
$7 + 4 - 6$	$9 + 3 - 7$	$7 + 2 + 8$	$8 - 5 + 6$	$7 + 9 - 4$
$3 + 8 - 9$	$7 + 5 - 3$	$9 + 8 - 5$	$5 - 2 + 9$	$5 - 3 + 9$
$8 + 7 + 4$	$9 + 8 - 2$	$5 + 6 - 8$	$7 + 6 - 5$	$4 + 7 - 8$

5

Der Lernfaktor

Um die Aussagekraft der Versuchsergebnisse möglichst groß zu gestalten, wäre es wünschenswert gewesen, den Lernfaktor möglichst völlig auszuschließen. Ähnliche Versuche zeigten jedoch früher schon, daß ein vollständiges Eliminieren dieses Faktors nahezu unmöglich ist. Durch folgende Maßnahmen wurde jedoch versucht, ihn so klein wie möglich zu halten:

- a) Die Probanden hatten vor der ersten Testsitzung die Möglichkeit, die einzelnen Aufgaben zeitlich unlimitiert so lange zu üben, bis sie zu der subjektiven Einsicht gelangt waren, daß sie ein Leistungsoptimum erzielt hätten.
- b) Vor jedem weiteren Testdurchgang durften die Aufgaben sodann nur eine begrenzte Zeit lang geübt werden. Sinn dieser Maßnahme sollte es sein, dem Probanden zwar die Möglichkeit zu geben, sich wieder mit der jeweiligen Aufgabe vertraut zu machen, nicht jedoch nach Möglichkeit einen weiteren Übungszuwachs zu erzielen. Die Zeiten waren deshalb relativ knapp bemessen.
- c) Durch die Gestaltung des Randomisierungsplans wurde gewährleistet, daß der Leistungszuwachs, welcher durch den Lernfaktor zustande kam, proportional auf die einzelnen Darreichungsformen (Placebo, 0,5 mg bzw. 1,0 mg) verteilt wurde. Alle drei Darreichungsformen wurden jeweils sechsmal in der ersten, der zweiten und der dritten Versuchsreihe verabreicht.

V. MATERIAL

Als Testpersonen standen 18 gesunde, nach keinen besonderen Kriterien ausgewählten Männer zur Verfügung im Alter zwischen 22 und 35 Jahren. 15 der 18 Probanden waren Studenten, 2 Zahnärzte und einer Arzt. Die Probanden mußten sich dreier Testsitzungen unterziehen, wobei die Testsitzungen in der Regel eine Woche auseinanderlagen und stets zur etwa gleichen Tageszeit stattfanden.

RANDOMISIERUNGSPLAN WA 335

Versuchsperson (Vp)	Placebo	0,5 mg WA	1,0 mg WA
1	1	3	2
2	2	1	3
3	3	2	1
4	1	3	2
5	1	2	3
6	2	3	1
7	2	1	3
8	1	2	3
9	2	1	3
10	3	1	2
11	3	1	2
12	1	3	2
13	3	2	1
14	3	2	1
15	2	3	1
16	2	1	3
17	1	3	2
18	3	2	1

1 = Placebo; 2 = 0,5 WA; 3 = 1,0 WA

VI. BEOBACHTUNGEN

1. Subjektives Befinden der Probanden

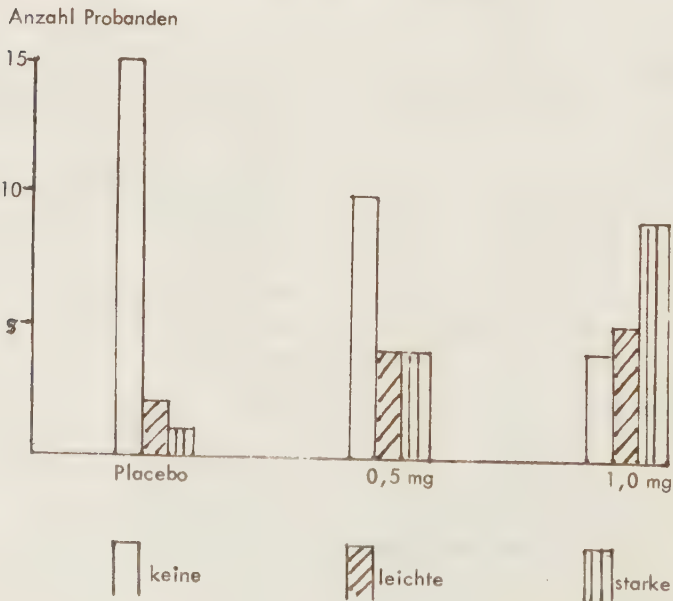
am Tag nach der psychoexperimentellen Untersuchung oder später
für den Nachmittag oder Abend nach der Untersuchung erfragt:

Vp	Placebo	0,5 mg WA	1,0 mg WA
1	o.B.	o.B.	klagt über ziemlich Müdigkeit
2	o.B.	fühlt sich sehr erschlagen und muß sich hinlegen	empfindet eine äußerst störende Müdigkeit
3	o.B.	leicht müde, hungrig	sehr müde, Proband berichtet, daß er fast kollabiert wäre
4	o.B.	leicht müde und verschla- fen	muß sich zu Hause hinlegen und ver- schläft den Rest des Tages
5	o.B.	o.B.	sehr müde
6	o.B.	o.B.	o.B.
7	o.B.	sehr müde, muß sich hinlegen	leicht müde
8	o.B.	o.B.	o.B.
9	leicht müde	fühlt sich sehr müde, muß sich hinlegen	ist kaum mehr in der Lage mit dem Auto nach Hause zu fahren, fühlt sich sehr müde und schlecht, verschläft den Rest des Tages
10	leicht müde	o.B.	sehr müde, starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit
11	o.B.	o.B.	leicht müde
12	o.B.	o.B.	leicht müde
13	o.B.	leicht müde	sehr müde und gereizt
14	o.B.	o.B.	leicht müde
15	sehr müde, muß sich hinlegen	o.B.	o.B.
16	o.B.	o.B.	o.B.
17	o.B.	leicht müde	starke Müdigkeit
18	o.B.	erhebliche Müdigkeit	sehr müde

Die Formulierungen der Testpersonen wurden im allgemeinen beibehalten. Die subjektiven Angaben scheinen zu bestätigen, was auch in dem Thomae Exposé über WA 335 gesagt wird, nämlich daß subjektiv das Gefühl der Müdigkeit am stärksten imponiert. Immerhin klagten nach einer Gabe von 1,0 mg 50 % der Probanden (9) über starke Müdigkeit und 4 weitere über leichte Müdigkeit, während 10 Probanden keine Angaben machten. Nach dem Placebo klagten 3 über Müdigkeit, davon einer über starke Müdigkeit.

Den Versuchsraum verließ keiner der Probanden mit subjektiven Beschwerden, obwohl seit der Einnahme im Regelfall ca. 2 1/2 Stunden verstrichen waren, d.h. die als Hauptnebenwirkung auftretende Müdigkeit trat erst ca. 3 Std. nach der Einnahme der Mittel auf, hielt dann jedoch längere Zeit an. Inwieweit dieser Effekt durch die vorausgegangene einstündige EEG-Untersuchung beeinflußt wird, müßte einer gesonderten Betrachtung unterzogen werden.

Darstellung der subjektiv empfundenen Müdigkeit



Diskussion

Die spontane Angabe der Versuchspersonen über "Müdigkeit" ist sprachlich ungenau. Auf eingehenderes Befragen stellte sich dabei heraus, daß damit keine körperliche Erschöpfung oder Mattigkeit mit Gliederschwäche, sondern leichtes Schlafbedürfnis oder "Schläfrigkeit" gemeint war.

Die Unterschiede in den Zahlenverhältnissen sind statistisch signifikant, dosisabhängig und lassen einen verhältnismäßig spät einsetzenden und lange anhaltenden leistungsmindernden Effekt von WA 335 annehmen, der in den psychoexperimentellen und neurologischen Untersuchungen 2 1/2 Stunden nach Gabe der Mittel nicht zum Ausdruck kam. Auch in den Vigilanzbestimmungen bei den EEG-Untersuchungen (HERFORT) 15 bis 75 Minuten nach Einnahme des Präparates war keine eindeutige, dosisabhängige Schlafneigung nachweisbar.

2. Neurologische Elementarbefunde

Wie beschrieben wurden die neurologischen Elementarbefunde in jeder Sitzung dreimal erhoben:

- 1) zu Beginn der Sitzung vor Einnahme des Präparates,
- 2) nach Beendigung der EEG-Untersuchung,
- 3) nach dem Durchführen des Konzentrations-Leistungstests am Ende der Sitzung.

In der nachfolgenden Tabelle bedeutet:

kein Befund:	o
schwacher Befund:	+
starker Befund:	++

NEUROLOGISCHE ELEMENTARBEFUNDE

Test	Versuchspersonen																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Finger-Finger-Test	1	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	2	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o
	3	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Finger-Nase-Test	1	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	2	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Seiltänzer-Blindgong	1	o	o	o	o	o	o	o	++	+	+	+	o	+	o	o	o	+	o
	2	o	+	o	o	o	+	o	+	+	+	o	+	o	o	o	o	+	++
	3	o	o	o	o	o	o	o	+	+	o	o	+	o	o	o	o	+	+
Fingertremor	1	+	o	+	+	o	o	+	+	+	o	o	+	+	o	o	o	o	+
	2	+	o	+	+	o	o	+	+	+	o	o	+	+	o	o	+	o	+
	3	+	o	+	+	o	o	+	+	+	o	o	+	o	o	o	+	o	+
Finger-Finger-Test	1	o	o	o	o	o	o	+	+	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o
	2	o	o	o	+	o	o	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	3	o	+	o	o	o	o	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Finger-Nase-Test	1	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	2	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	3	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Seiltänzer-Blindgang	1	+	+	o	o	o	o	+	+	o	o	+	o	o	o	o	o	o	+
	2	+	++	+	o	o	o	++	++	+	+	o	+	o	o	o	o	o	+
	3	o	o	+	o	o	o	+	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	+
Fingertremor	1	+	o	+	+	o	o	+	+	+	+	+	+	o	o	o	o	o	+
	2	o	o	+	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	3	o	o	+	o	o	o	+	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o
Finger-Finger-Test	1	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o
	2	+	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o
	3	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Finger-Nase-Test	1	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	2	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	3	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Seiltänzer-Blindgang	1	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o
	2	o	++	o	o	o	o	o	++	o	o	o	+	+	+	+	+	o	o
	3	o	o	o	o	o	++	o	+	o	o	o	+	o	o	+	+	o	+
Fingertremor	1	o	o	+	o	o	o	o	+	+	o	o	o	o	+	o	o	o	+
	2	o	o	+	+	o	o	o	+	+	o	o	o	o	o	+	o	o	+
	3	+	o	+	o	o	o	o	+	+	+	o	o	o	o	o	o	o	+

Placebo

0,5 mg

1,0 mg

In den nachfolgenden Tabellen werden nur die Zahl der Personen mit bemerkenswerten Abweichungen der 2. und 3. Prüfung von der 1. Prüfung (Ausgangsverhalten) mit der Bezeichnung "besser" oder "schlechter" angegeben.

Finger-Finger-Versuch

	schlechter	besser	
Placebo	2	1	Probanden
0,5 mg	2	1	"
1,0 mg	1	0	"

Finger-Nase-Versuch

	schlechter	besser	
Placebo	0	0	Probanden
0,5 mg	1	0	"
1,0 mg	0	0	"

Seiltänzer-Blindgang

	schlechter	besser	
Placebo	4	1	Probanden
0,5 mg	7	1	"
1,0 mg	9	1	"

Fingertremor

	schlechter	besser	
Placebo	1	0	Probanden
0,5 mg	0	6	"
1,0 mg	3	0	"

Diskussion

Verschlechterungen traten eigentlich nur beim Seiltänzer-Blindgang auf, wenn man die Placebo-Befunde mit den Befunden nach der Dosis von 1,0 mg vergleicht. Dieses Ergebnis stimmt auch mit der von einzelnen Versuchspersonen beschriebenen leichten Ataxie überein.

Auffallend ist ferner, daß nach der Dosis von 0,5 mg bei 6 Probanden (33 %) ein initialer Tremor verschwand, was entweder mit einer allgemein sedierenden Wirkung des WA 335 erklärt werden kann oder zu der Annahme führt, daß bei vielen Versuchspersonen ängstliche Spannung, Erwartungsangst oder Bereitschaftsreaktionen zu Versuchsbeginn bestanden und mit zunehmender Gewöhnung an die Untersuchungssituation abnahmen.

3. Blutdruck und Pulsfrequenz

Der Blutdruck wurde durch WA 335 im Verlauf des Versuchs nicht signifikant beeinflusst. Es wurden in jeder Sitzung zwei Messungen am sitzenden Probanden durchgeführt:

- 1) vor Einnahme des Präparates und
- 2) nach Beendigung der einstündigen EEG-Untersuchung.

Die nachfolgende Tabelle gibt an:

- a) den Blutdruck vor Einnahme des Präparates (RR_v)
- b) den Blutdruck nach der EEG-Untersuchung (RR_n)
- d) die Differenz des systolischen Wertes (RR).

Entsprechendes gilt für die angegebenen Pulswerte.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Placebo:																		
RRv	130/90	130/95	110/80	140/100	105/65	110/75	120/80	115/75	130/90	120/80	120/75	115/75	115/70	105/65	115/75	125/85	160/105	115/75
RRn	130/95	130/95	110/70	130/95	100/60	110/75	120/80	105/65	125/85	120/80	120/80	115/75	115/75	110/75	110/70	120/80	145/105	120/80
RR	0	0	0	-10	-5	0	0	-15	-5	0	0	0	0	+5	-5	-5	-15	+5
Puls v	80	76	100	68	60	84	76	92	88	78	80	72	78	78	60	68	72	68
Puls n	70	60	80	68	64	80	52	66	92	76	78	72	72	82	54	60	74	80
Puls	-10	-16	-20	0	+4	-4	-24	-26	+4	-2	-2	0	-6	+4	-6	-8	+2	+12

0,5 mg:

RRv	110/70	140/95	120/85	120/80	100/70	120/80	130/90	120/80	125/85	130/90	115/75	120/75	110/75	110/70	120/80	130/85	140/100	115/75
RRn	105/65	130/90	120/80	120/80	105/70	110/75	110/75	105/65	120/80	110/75	115/75	125/75	115/75	110/70	120/80	120/80	135/95	115/75
RR	-5	-10	0	0	+5	-10	-20	-15	-5	-20	0	+5	+5	0	0	-10	-5	0
Puls v	80	80	92	80	72	84	66	88	96	87	68	80	72	84	60	72	80	76
Puls n	84	64	60	76	72	84	60	76	80	68	72	88	68	72	56	64	68	76
Puls	+4	-16	-28	-4	0	0	-6	-12	-16	-19	+4	+8	-4	-12	-4	-8	-12	0

1,0 mg:

RRv	130/90	125/80	135/95	130/90	110/75	120/75	105/75	110/70	120/80	115/70	110/80	115/65	110/85	110/70	125/85	135/85	135/95	105/65
RRn	135/95	125/80	140/95	125/85	105/65	105/65	110/75	105/65	120/80	115/75	115/90	115/70	105/80	100/65	120/80	125/80	140/100	105/65
RR	+5	0	+5	-5	-5	-15	+5	-5	0	0	+5	0	-5	-10	-5	-10	+5	0
Puls v	80	72	93	80	72	92	64	100	96	84	80	72	72	78	66	62	76	72
Puls n	60	72	94	76	68	72	60	84	72	76	72	75	72	72	60	62	74	80
Puls	-20	0	-9	-4	-4	-20	-4	-16	-14	-8	-8	+3	0	-6	-6	0	-2	+8

Sowohl nach Placebo als auch nach WA 335 sank der systolische Blutdruckwert im Durchschnitt geringfügig ab.

(Placebo -2,8 mmHg; 0,5 mg -4,7 mmHg und 1,0 mg -2,0 mmHg)

Ähnliches gilt für die Pulsfrequenz. Auch hier kam es generell zu einem geringfügigen Absinken der Durchschnittswerte.

(Placebo -5,6; WA 335 0,5 mg -7,0 und 1,0 mg -6,7)

Diskussion

Sowohl das durchschnittliche Absinken des systolischen Blutdrucks als auch die durchschnittliche Verringerung der Pulsfrequenz lassen sich physiologisch durch die vorausgegangene einstündige Ruhephase erklären. Darüberhinaus bestehen zwischen Placebo und WA 335 keine signifikanten Unterschiede.

4. Psychoexperimentelle Testergebnisse

Die Tabelle auf Seite 24 zeigt die einzelnen Testergebnisse.

Labyrinth-Test

Die Leistung ist dem Punktwert direkt proportional. Der durchschnittliche maximale Unterschied, der sich zwischen den Ergebnissen des Vorversuchs und den Ergebnissen nach 0,5 mg WA 335 ergab, war mit 1,43 Leistungspunkten (= + 5,3 %) äußerst gering. Die Differenzen zwischen Placebo und 0,5 mg bzw. Placebo und 1,0 mg waren mit + 0,7 bzw. + 0,4 % in den Mittelwerten unerheblich.

Mittelwerte:	Vortest	25,88
	Placebo	27,11
	0,5 mg	27,31
	1,0 mg	27,22

1000-Rückwärts-Zahlentest

Die Leistung ist hierbei dem Punktwert umgekehrt proportional. Dieser relativ einfache Test stellte die geringsten Anforderungen an die Testpersonen. Die Mittelwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede. Gegenüber dem Vortest betrug die Abweichung bei 0,5 mg + 0,7 % und bei 1,0 mg + 3,4 %.

Mittelwerte:	Vortest	53,86
	Placebo	50,33
	0,5 mg	53,50
	1,0 mg	52,14

Mierke Reaktionstest

Die Leistung ist dem Punktwert direkt proportional.

Eine signifikante Leistungsänderung konnte auch hier nicht nachgewiesen werden. Die Differenz gegenüber dem Vortest betrug für Placebo - 0,8 %, für 0,5 mg + 0,4 % und für 1,0 mg - 1,4 %.

Mittelwerte:	Vortest	89,5
	Placebo	88,8
	0,5 mg	89,9
	1,0 mg	88,2

Konzentrationsleistungstest

Die Leistung ist dem Punktwert direkt proportional.

Die sich beim Konzentrationsleistungstest ergebenden Unterschiede gegenüber dem Vortest betrugen für Placebo -0,9 %, für 0,5 mg -2,0 % und für 1,0 mg -2,3 %. Auch bei diesem, sicherlich anspruchsvollsten Test traten keine signifikanten Leistungseinbußen auf. Die Abweichungen von -2,0 bzw. -2,3 % würden bei einer Varianzanalyse sicherlich noch geringer, da in beiden Versuchsreihen jeweils eine Versuchsperson (VP 7 und VP 18) mit ihrer erzielten Leistung weit außerhalb des Streubereichs lag.

Mittelwerte:	Vortest	96,66
	Placebo	95,81
	0,5 mg	94,70
	1,0 mg	94,43

Die einzelnen (oben angegebenen) Mittelwerte wurden zum übersichtlichen Vergleich graphisch dargestellt (Abbildung S. 25). Es wurden dabei jeweils in der ersten Säule die Werte des Vortests, in der zweiten Säule die Werte nach Placebo, in der dritten Säule die Werte nach 0,5 mg WA 335 und in der vierten Säule die Werte nach 1,0 mg WA 335 aufgetragen.

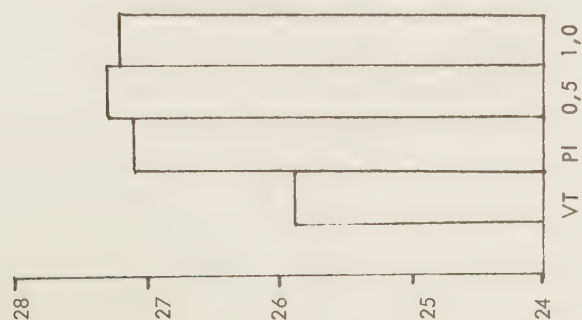
Bei den zum 1000-Rückwärts-Zahlentest gehörigen Graphiken ist darauf zu achten, daß die Höhe der Säule der Leistung umgekehrt proportional ist; dies im Gegensatz zu den Graphiken der drei übrigen Tests.

Versuchspersonen

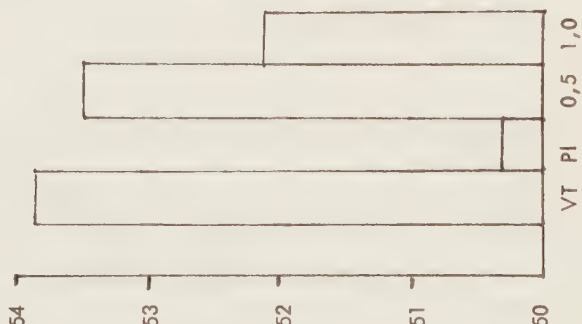
Test	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Vorstest	Labyrinth	26,5	25,5	27,0	16,0	26,5	27,5	27,0	25,0	29,0	26,5	27,5	26,5	25,5	26,5	23,5	27,5	27,5
	1000-Rück.	43,0	57,0	48,5	82,0	59,5	66,0	59,0	48,5	68,0	44,0	46,0	51,0	54,5	45,0	47,5	56,5	48,5
	Mierke	96	72	89	97	90	88	84	97	80	95	90	89	88	92	92	88	93
	KLT (E %)	98,12	97,08	96,00	97,82	96,34	97,69	97,79	92,00	96,28	97,37	98,10	97,55	96,19	98,57	94,35	96,22	94,85
Placebo	Labyrinth	27,5	27,5	27,0	24,5	29,0	28,0	26,5	23,5	27,0	29,5	28,5	27,0	22,0	28,5	29,0	27,0	28,0
	1000-Rück.	41,0	60,5	46,0	64,0	52,5	52,0	55,5	46,0	62,0	42,5	39,0	54,0	49,0	45,0	48,5	50,0	44,0
	Mierke	98	72	91	76	80	88	82	85	68	97	97	91	95	99	91	99	92
	KLT (E %)	97,65	94,84	98,00	99,24	94,12	97,40	92,30	98,80	93,75	97,88	98,26	90,60	96,71	99,20	97,12	92,70	94,92
0,5 mg	Labyrinth	30,0	23,0	27,0	28,0	28,5	28,5	26,5	29,5	27,0	28,0	26,0	28,5	25,5	27,5	29,5	27,0	27,0
	1000-Rück.	42,5	58,0	49,0	63,0	62,0	56,0	54,0	44,0	78,0	43,5	45,0	49,5	49,0	43,5	63,0	50,0	50,0
	Mierke	99	74	83	79	84	89	76	92	76	95	92	97	95	96	95	95	98
	KLT (E %)	100,00	91,85	94,60	99,18	96,87	96,65	83,95	98,80	92,15	97,59	92,00	96,90	93,05	98,80	99,37	87,90	95,03
1,0 mg	Labyrinth	29,5	28,0	24,5	28,0	29,0	29,0	28,0	30,0	25,0	29,5	25,5	29,0	23,0	26,0	29,0	27,0	25,5
	1000-Rück.	43,0	56,5	51,5	77,5	57,5	58,5	46,0	45,0	60,0	38,0	46,5	55,5	53,0	44,0	53,5	61,5	43,5
	Mierke	94	62	90	65	87	85	94	91	80	94	93	90	94	91	88	100	92
	KLT (E %)	97,51	98,12	92,54	99,28	93,43	98,20	96,53	98,40	93,65	95,50	95,33	90,46	94,50	96,41	98,40	93,60	93,30

MITTELWERTE

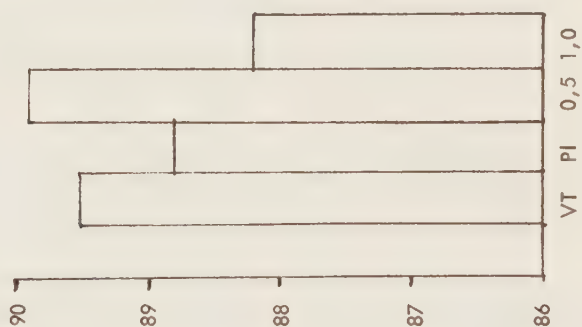
LABYRINTH-TEST



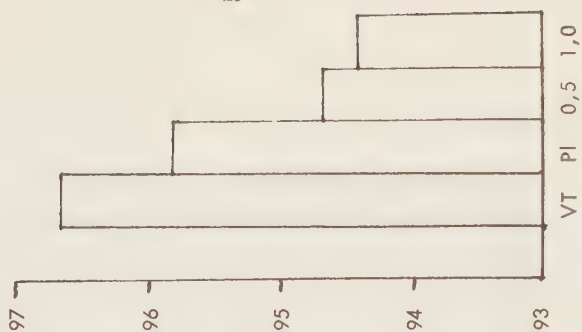
1000-RÜCKWÄRTS-ZÄHLTEST



MIERKE REAKTIONSTEST



KONZENTRATIONS-
LEISTUNGSTEST



Diskussion

Der Labyrinth-Test zeigt zwischen Ausgangsverhalten und allen nachfolgenden Tests erhebliche Unterschiede, die auf Übungsgewinn weisen. Zwischen den einzelnen Kontrollen ist er relativ homogen, ohne Unterschiede, die einen leistungsstörenden Effekt von WA 335 annehmen ließen.

Der 1000-Rückwärts-Zahlentest zeigt ebenfalls zwischen dem Ausgangsverhalten und allen nachfolgenden Tests Unterschiede, die auf Übungsgewinn weisen. Jedoch kann der Übungsgewinn keineswegs als signifikant bezeichnet werden.

Die Ergebnisse des Mierke-Reaktionstests zeigen keinerlei signifikante Leistungsminderung oder Leistungssteigerung. Ein Übungsgewinn läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen.

Der KLT zeigt einen geringen, jedoch nicht signifikanten Leistungsabfall.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In einem doppelten Blindversuch wurden an 18 Probanden eine Reihe von psychodiagnostischen Tests durchgeführt und neurologische Elementarbefunde erhoben. Bei den Probanden wurden im Abstand von jeweils einer Woche folgende Untersuchungen ausgeführt:

- a) Ermitteln der Ausgangswerte
- b) Verhalten bei Gabe eines Placebos
- c) Verhalten bei Gabe von 0,5 mg WA 335
- d) Verhalten bei Gabe von 1,0 mg WA 335

Die Gabe der Mittel erfolgte randomisiert. Sie waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die Tests waren ca. 2 1/2 Stunden nach Einnahme des Präparates beendet.

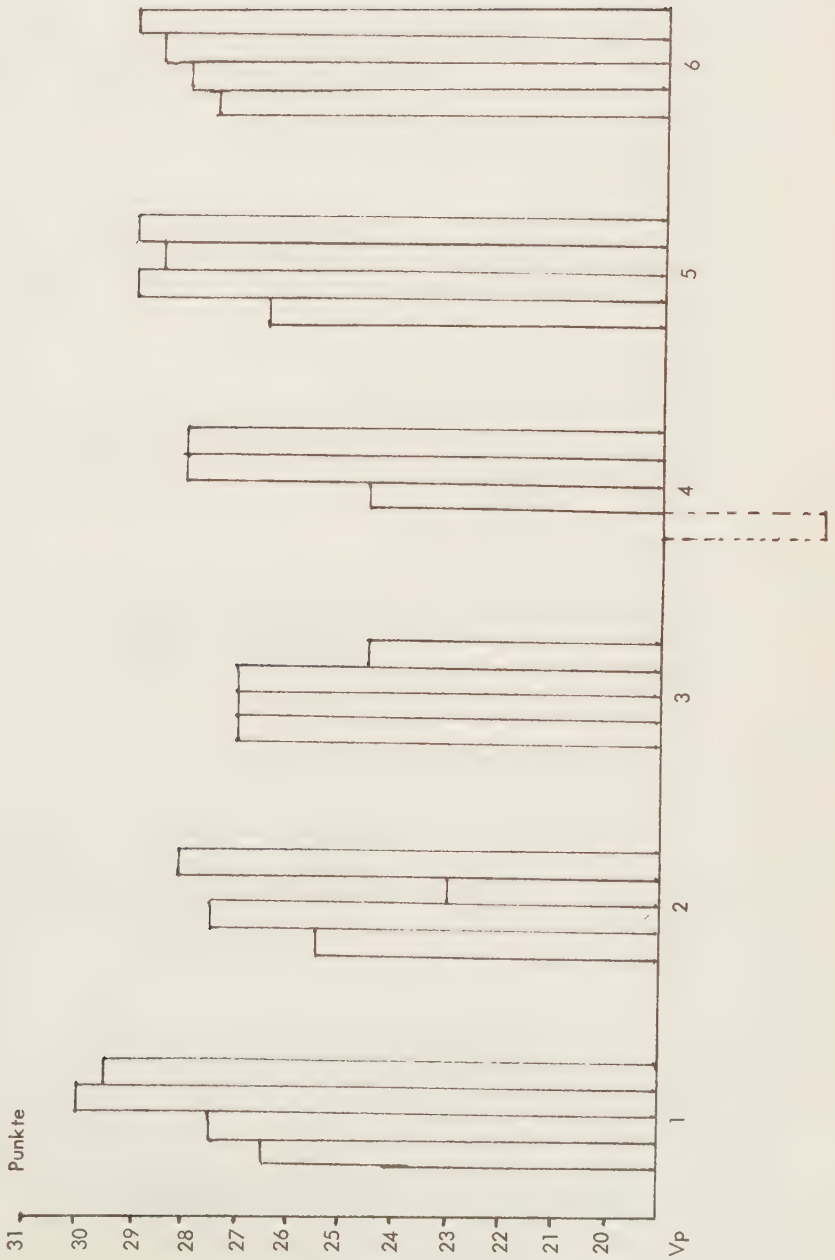
Die Testergebnisse zeigen keinerlei signifikante Leistungsveränderung unter dem Einfluß von WA 335. Gleiches gilt auch für die Ergebnisse der neurologischen Elementarbefunde; diese lassen allerdings die Möglichkeit eines geringen sedierenden oder entspannungsfördernden Effektes erwägen.

Die Protokolle über subjektive Äußerungen der Versuchspersonen ergaben für die Zeit von bis zu 3 Stunden nach den Testuntersuchungen eine dosisabhängige, gegenüber Placebo vermehrte Häufigkeit von subjektiv empfundener "Müdigkeit" (die wir jedoch eher als Ausdruck von "Schläfrigkeit" ohne leistungsmindernde Erschöpfung werten).

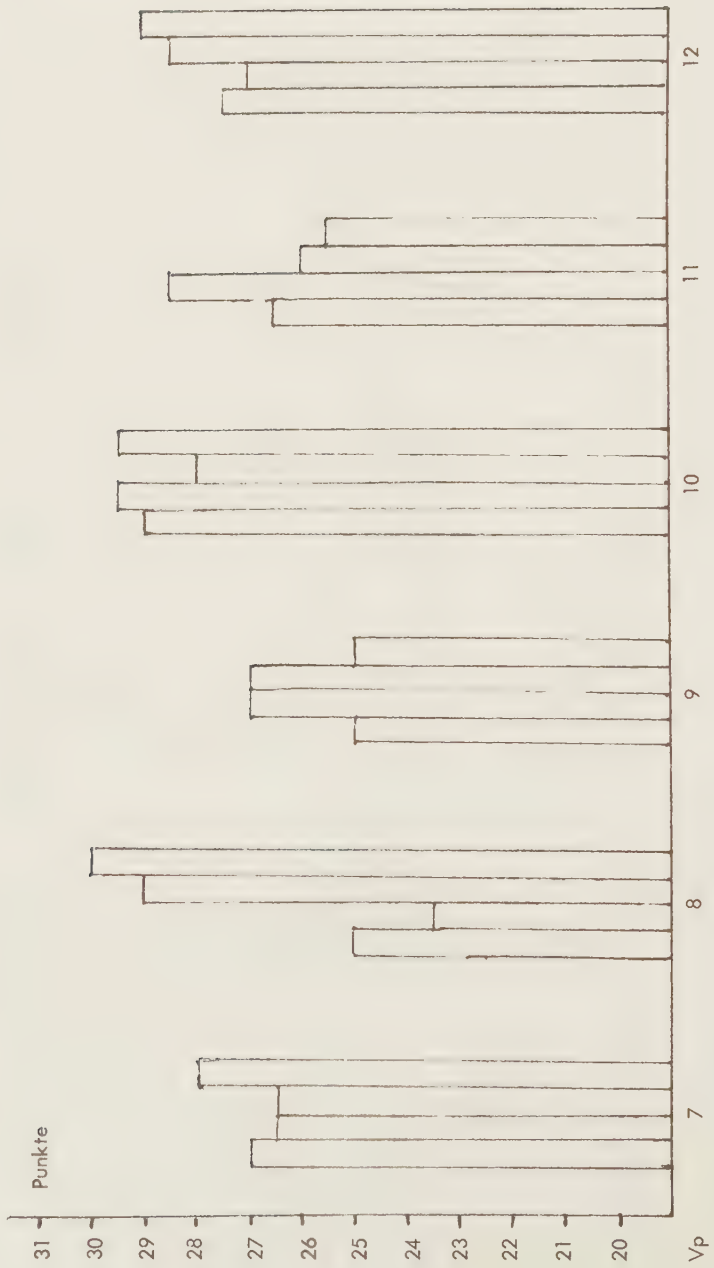
Es muß angenommen werden, daß WA 335 entweder einen geringen sedierenden oder entspannungsfördernden Effekt hat, der in den psychoexperimentellen Tests, den neurologischen und elektroenzephalographischen Untersuchungen nicht erfaßbar ist und keine meßbare Leistungsminderung bis 2 1/2 Stunden nach Einnahme des Mittels bewirkt oder eine solche erst später einsetzt.

ANHANG

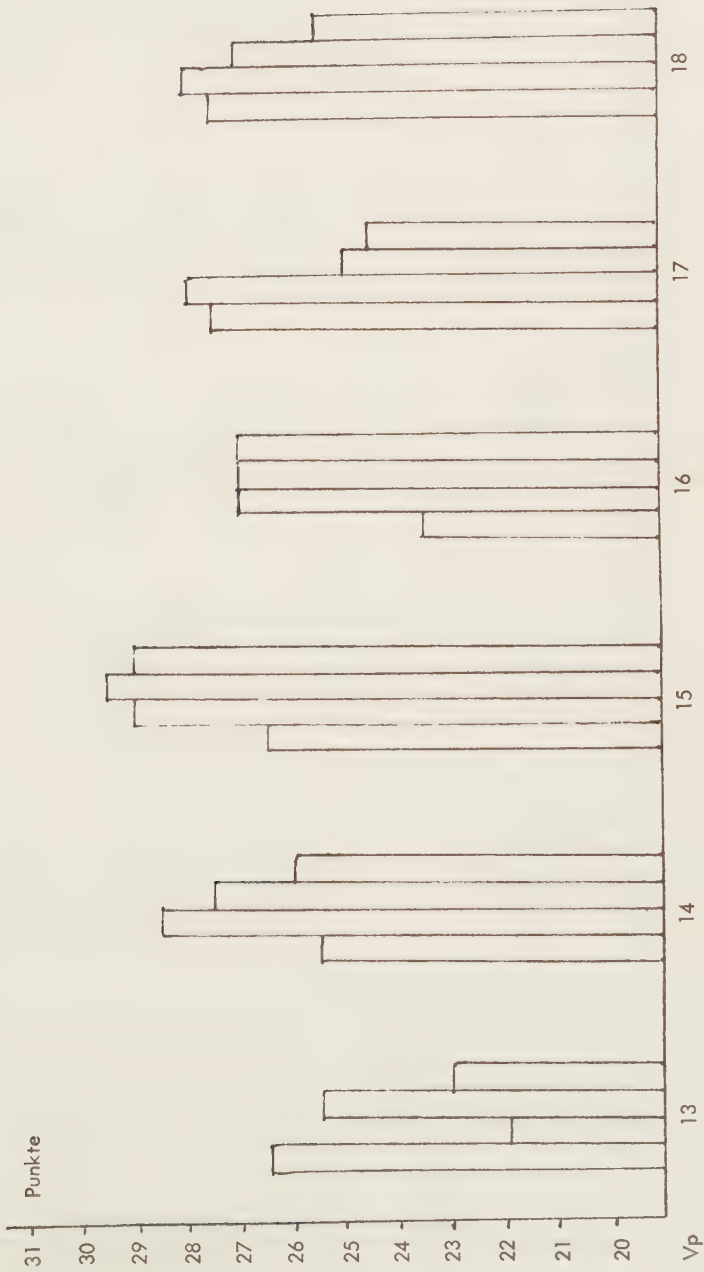
LABYRINTH-TEST



LABYRINTH-TEST

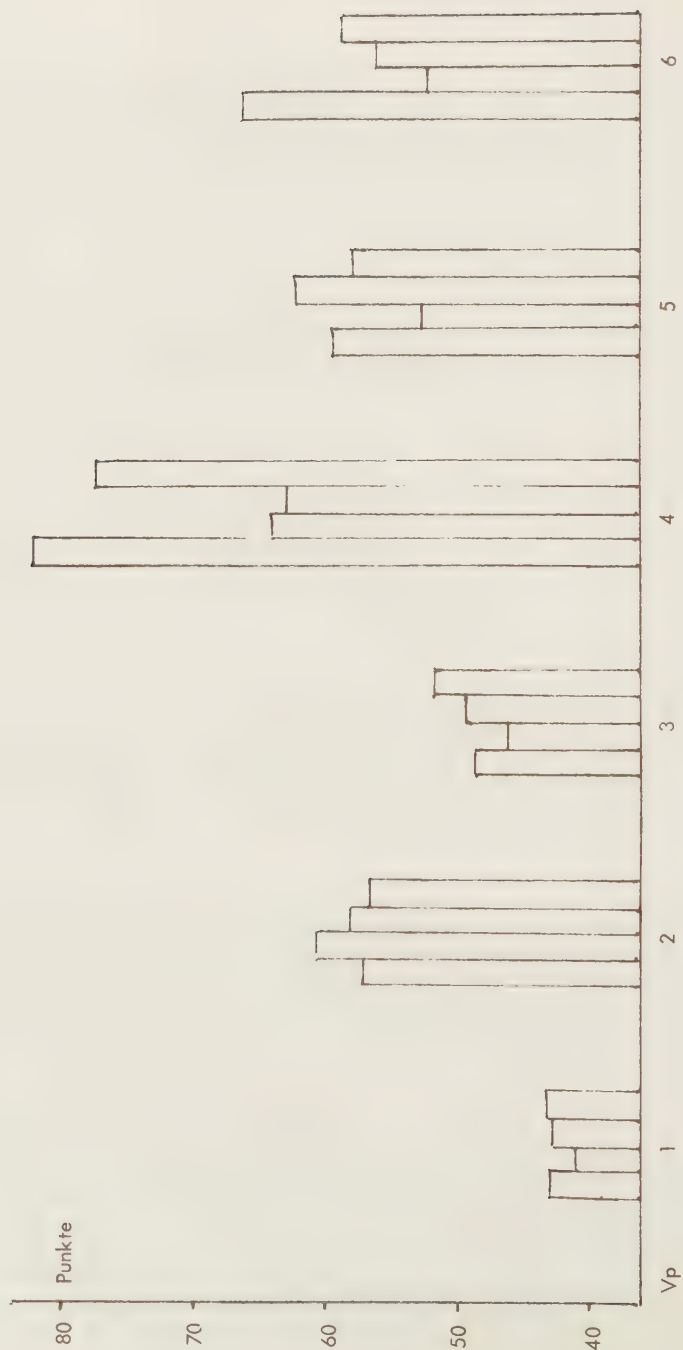


LABYRINTH-TEST



1000 - RÜCKWÄRTS - ZAHLENTTEST

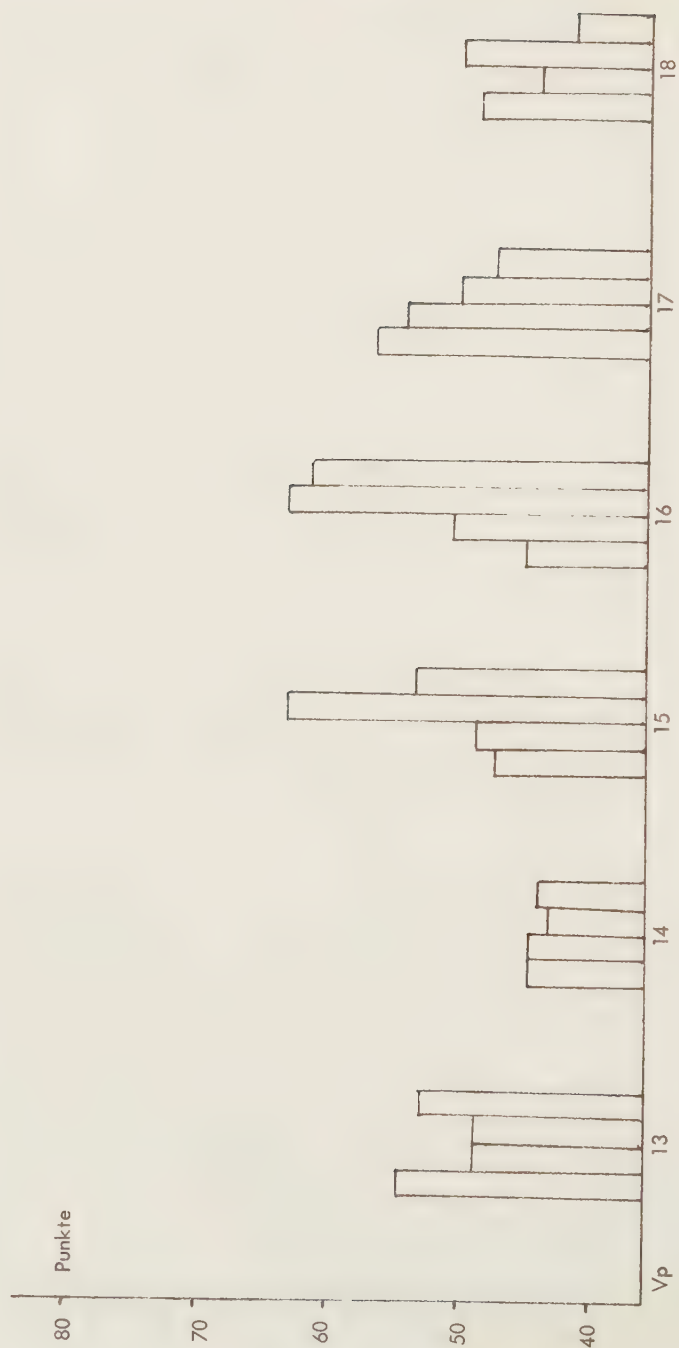
- 32 -



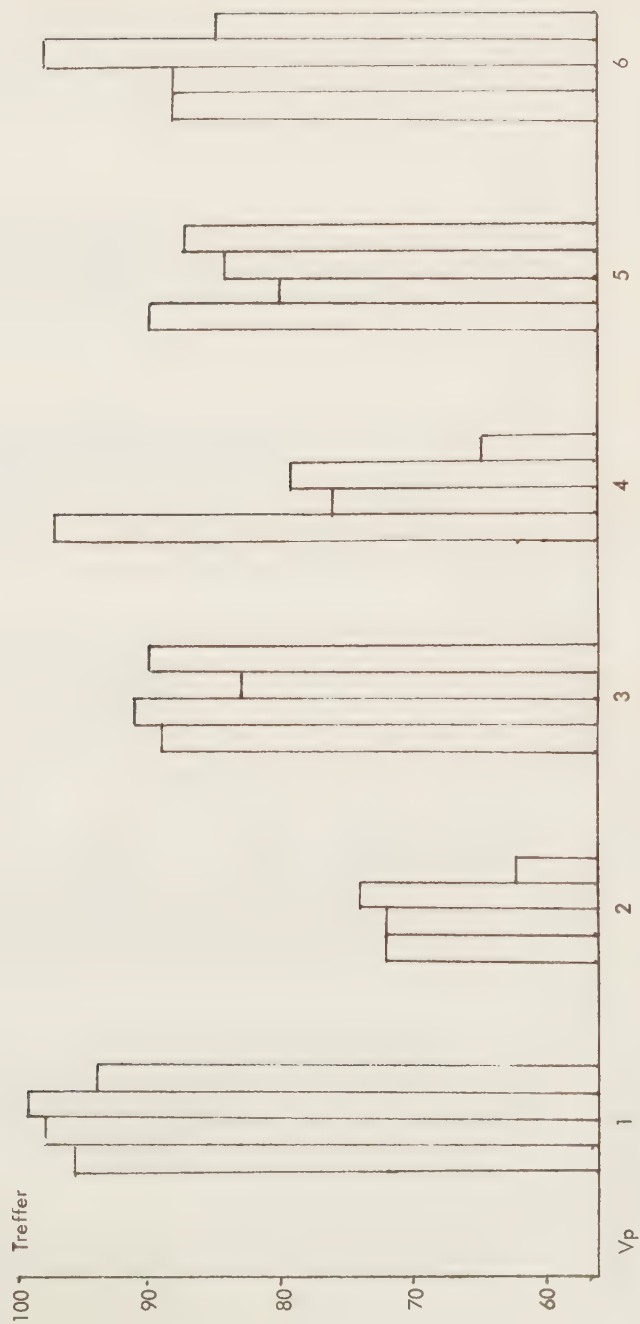
1000-RÜCKWÄRTS-ZAHLENTTEST



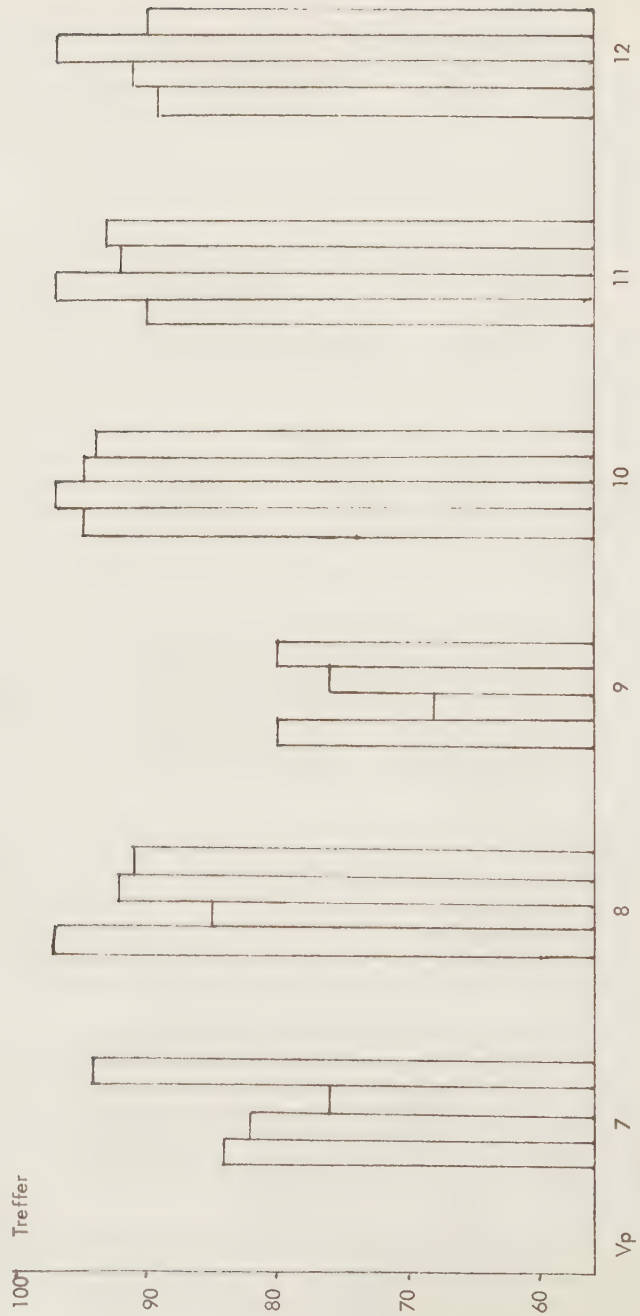
1000-RÜCKWÄRTS-ZAHLENTTEST



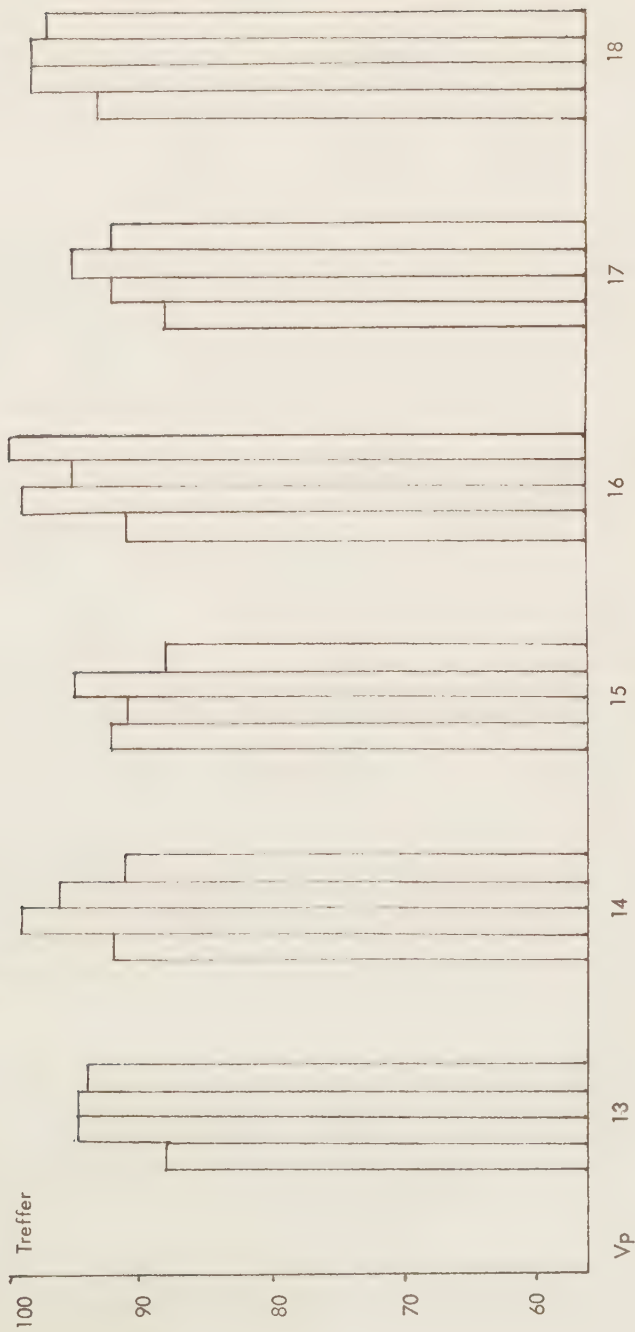
MIERKE-REAKTIONSTEST



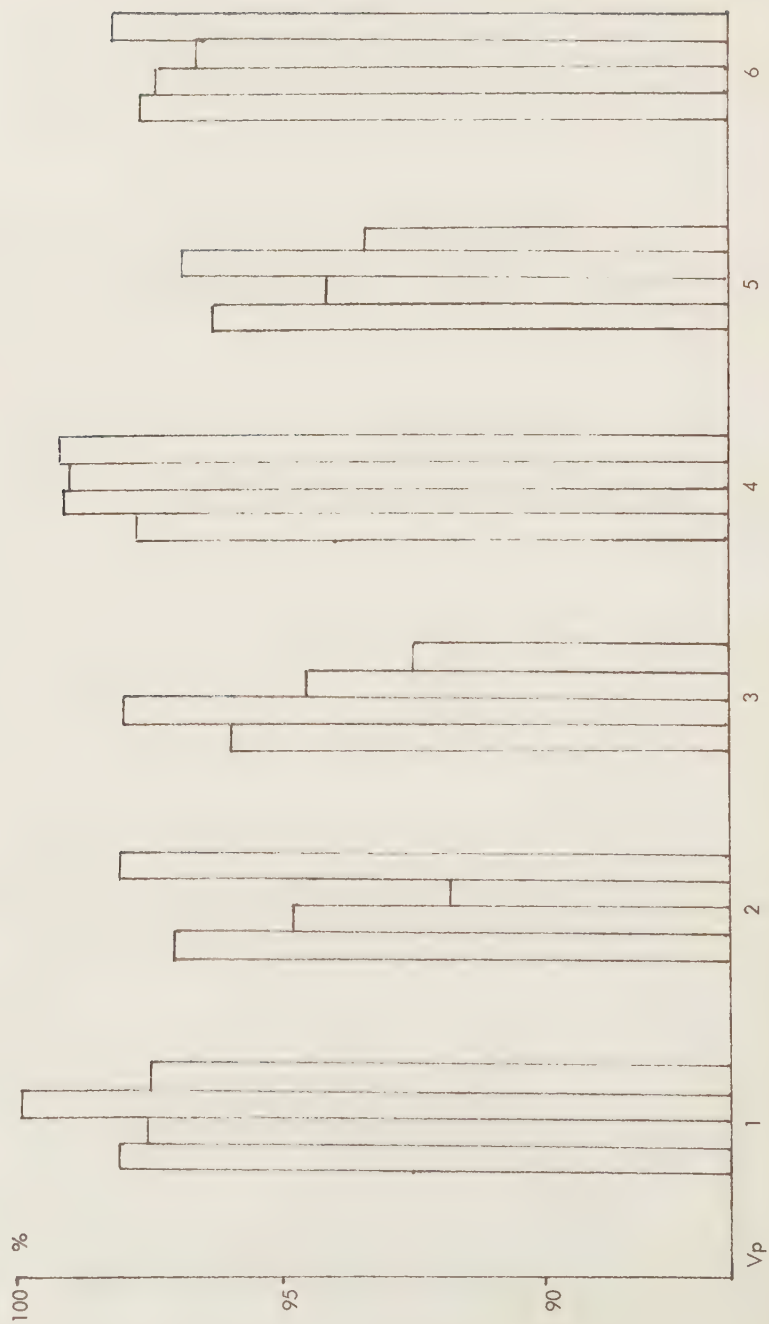
MIERKE-REAKTIONSTEST

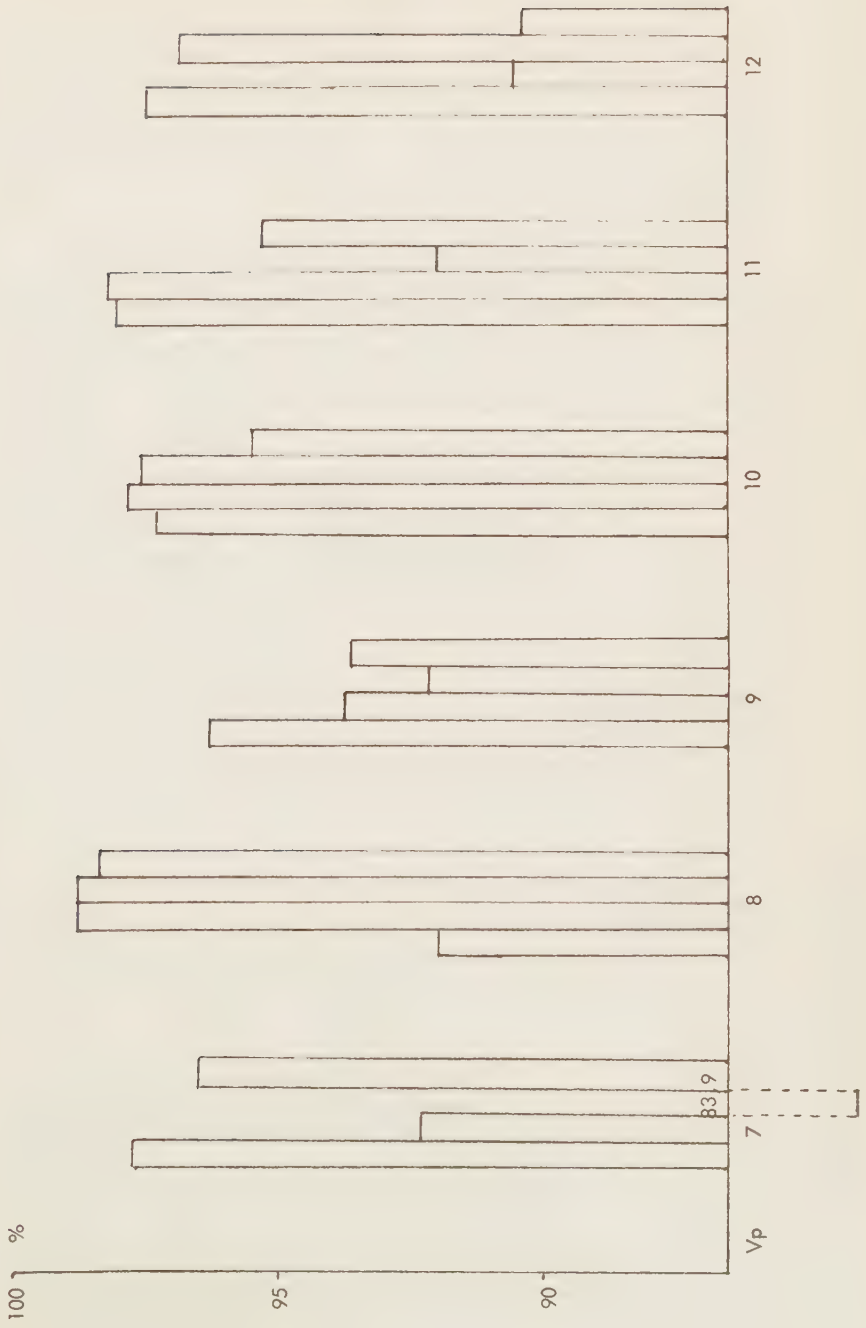


MIERKE-REAKTIONSTEST

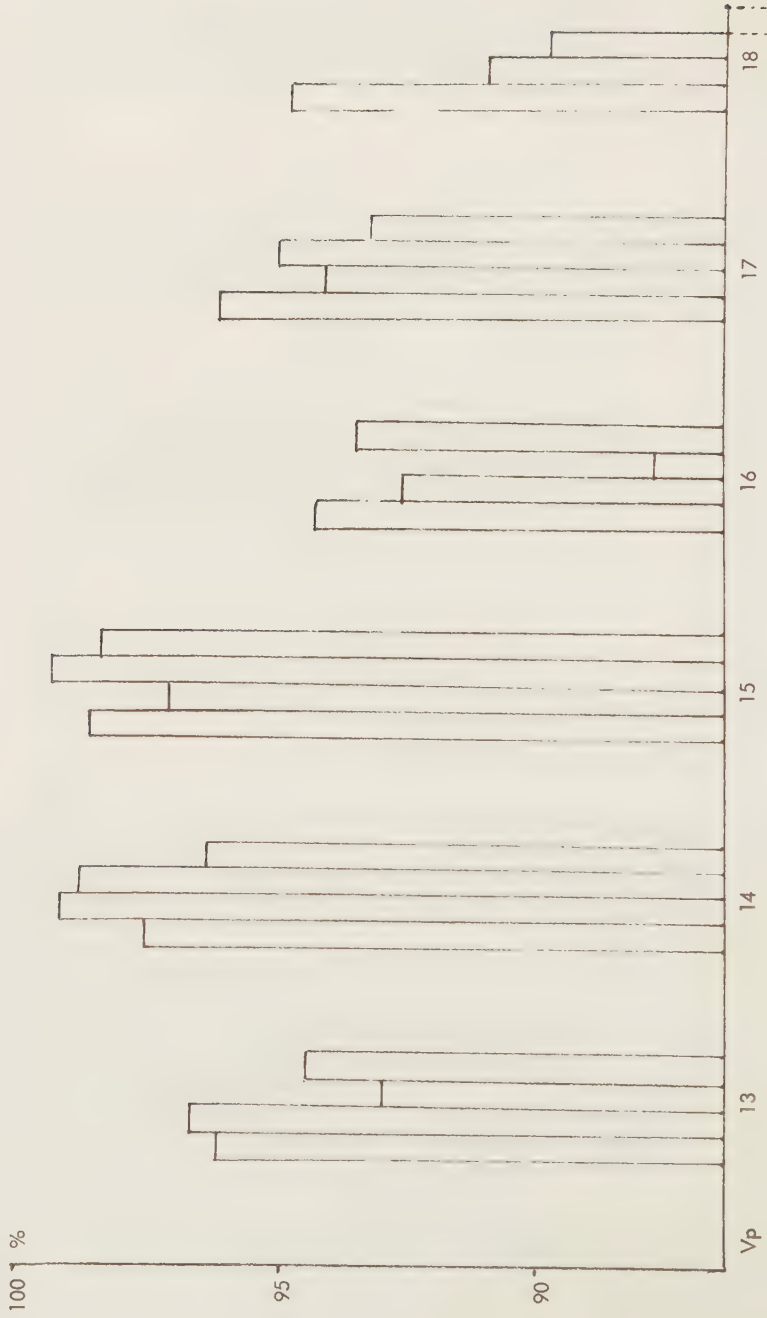


KONZENTRATIONS-LEISTUNGSTEST





KONZENTRATIONS-LEISTUNGSTEST



Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für
die Überlassung des Themas und für die
wertvolle Kritik zur vorliegenden Arbeit.

Frau M. Laub danke ich besonders für ihre
Hilfsbereitschaft bei den technischen und
praktischen Vorarbeiten und für die guten
Ratschläge bei der Durchführung dieser
Arbeit.

LEBENS L A U F

Am 16. November 1943 wurde ich als einziger Sohn des Diplom-Ingenieurs Emil Bingemann (gestorben 1949) und seiner Gattin Luise Bingemann, geb. Oeldenberger, in Schruns/Vorarlberg (Österreich) geboren.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in München-Neuaußing trat ich in die Oberrealschule München-Pasing ein, in die ich nach vier Schulklassen im Krankenlandschulheim Schloß Gaibach auch wieder zurückkehrte. 1963 trat ich aus der Schule aus, um eine Lehre als Industriekaufmann zu beginnen, die ich mit dem Handelskammerbrief 1966 abschloß.

Auf dem 2. Bildungsweg erwarb ich im Juni 1969 das Zeugnis der Reife. Im WS 69/70 nahm ich das Studium der Zahnmedizin auf, wobei ich nach fünf Semestern das Physikum bestand und im WS 74/75 das Staatsexamen mit der Gesamtnote 1 ablegte.

Seit Februar 1975 bin ich in München als Assistenz Zahnarzt in der freien Praxis tätig.

